⑩日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

四公開特許公報(A) 平1-132586

@Int,Cl,4 C 07 D 475/14 // A 61 K 31/525 識別記号 ADJ

庁内勢理番号 8829-4C

匈公開 平成1年(1989)5月25日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

の発明の名称 リボフラビン誘導体

@特 関目 昭62-290822 @出 昭62(1987)11月17日

79発 明 ₩ 77 疳 @発 明 髙 橘 満 直 79発 的 場 浩 ②発 ш 内

の発 佐 æ 真 79発 明 老 m の出 願 人 白水化学工業株式会社 の代 理 弁理士 青 山

京都府京都市左京区下鸭泉川町50

大阪府校方市東香里2丁目9番6号 大阪府堺市百舌鳥梅北町 3 丁125番105号 大阪府茨木市大住町1-26

大阪府高石市東羽衣7丁目3番17号 大阪府校方市村野東町46-19

大阪府大阪市大淀区豊崎3丁目9番7号

1.発明の名称 リポフラビン誘導体 2.特許請求の範囲 1.次式(I);

で表わされるリポフラビン誘導体。

3.発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、生体内で加水分解されて種々の微生 物に対する生理活性、特に赤朝の本体をなすシャ トネラ・アンテイカ (Chattonella antiqua) の生 育阻害活性を有するビタミンB2酸となる新規なり ポフラビン誘導体に関する。

従来の技術

担子剪 (Basidiomycetes)の1種であるスエヒロ タケ(Schizophyilum commune)によつて産生され フラビン誘導体である次式(I'):

で表わされる 7.8 - ジメチル - 10 - (2.3.4 -ヒドロキシー4 - カルポキシブチル) イソア サジン(以下、ビタミンB2酸という)は、種

々の微生物で生理活性を示すだけでなく〔タチバ ナ (S. Tachibana)、ムラカミ (T. Murakami)、モ

-905-

持開平1-132586 (2)

レキユラー・アンド・セルラー・パイオケミスト リー (Molecular and Cellular Biochem.)、第51 卷、第 149頁(1983 年)〕、赤棚の本体をなす シャトネラ・アンテイカの生育を極めて低濃度(1刷/ℓ)で著しく阻害することが知られている(古城、立花、醱酵工学、第63卷(第2号)、第 137頁(1985年))。

発明が解決しようとする問題点

本発明は、このようなビタミンBo酸活性を有す る新規なりポフラビン誘導体を提供するためにな されたものである。

問題点を解決するための手段

即ち本発明は、次式(I):

5 mlを、撹拌器を備えた三つ口反応容器(30ml) 内に入れ、光を遮断した状態で、撹拌下、室温で 18時間反応をおこなつた。

反応混合物を中圧分取クロマトグラフィー処理 (ODSカラム: 10 #×300、移動相: CH₃CN-H₂O系)に付すことによつて、ビタミンB₂綾ラク トンを 6.8 mg (1.8×10⁻⁵ mmol) 得た(収率 6 9.2 %) .

実施例 2

ビタミンB₂酸 9.8 mg(2.4×10⁻⁵mmol)、濃 硫酸 0.5 型およびメチルアルコール 5 型を、撹拌 器を備えた三つ口反応容器(30㎡)内に入れ、光 を遮断した状態で撹拌下、室温で反応を 2 時間お こなつた。

反応混合物を実施例1と同様の処理に付すこと によつて、ビタミンBo酸ラクトンを2.2 mg(5.9 ×10⁻⁶ mmol) 得た(収率 2 4.6 %) [この場合。 ルミフラビンも 3.8 mg (1.5×10⁻⁵mmol)得ら ntl.

実施例3

で表わされるリポフラビン誘導体に闘する。

式(I)で要わされる化合物(以下、ビタミンBo ・ 歳ヲクトンという)の製造方法は特に限定的では ないが、好適な方法はビタミンB2酸をエステル化 剤、例えば N.N-ジシクロヘキシルカルポジイミ ド等の脱水剤または濃硫酸、濃塩酸等の鉱酸、芳 香族スルホン酸等の有機酸等を用いて分子内ェス テル化させる方法である。

この場合、通常、ビタミンB₂酸は 0.1~100 mmol/lのアルコール溶液として使用し、反応温 度は窒温~120℃とする。

ビタミンBa酸ラクトンはビタミンBa酸に比べて、 水に対する溶解性はほとんど変らないが、脂溶性 がやや高く、特にアルコール等の有機溶剤に対す る溶解性が高い。

以下、本発明を実施例によつて説明する。

実施例1

ビタミンB2酸1 0.6 mg(2.6×10⁻⁵ mmol)、N. N- ジシクロヘキシルカルボジイミド1 2 mg (5.8×10⁻⁵mmol) および n - ブチルアルコール

撹拌器を備えた三つロ反応容器(50m2)内にビ タミンB2酸20.5 mg (5.0×10⁻⁵ mmol) 、N.N' - ジシクロヘキシルカルポジイミド15 mg(7.3× 10⁻⁵mmol) およびn - ブチルアルコール 20 ml を入れ、湯浴上(55℃)において、光を遮断した 状態で撹拌下で約1時間反応をおこなつた。

反応混合物を濃縮した後、冷暗所内に放置し、 晶出したビタミンB₂酸ラクトンを14.5 mg(3.9× 10⁻⁵mmol) 蔵取した(収率78 %)。

実施例 4

光を遮断した状態で、反応容器内にビタミンB。 酸100mg(2.45×10⁻⁴mmol)を入れ、定品値 温器内において50~150℃で数時間~数十時 間加熱脱水をおこなつた。反応は定量的に進行し、 t.

生成物を再結晶処理に付してビタミンBo酸ラク トンを 6 0 mg 得た。

上配の実施例で得られたビタミンB2酸ラクトン のUVスペクトル、I'Rスペクトル、¹H-NMR スペクトルおよび ¹³C-NMR スペクトルをそれぞ

持開平1-132586(3)

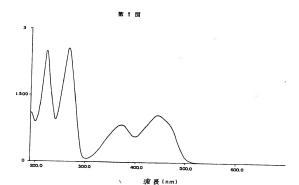
れ第1図、第2図、第3図および第4図に示す。 発明の効果

本発明によるビタミンB2酸ラクトンは加水分解 をうけてビタミンB2酸活性を有するので、医薬品 の分野等において有用なだけでなく、赤刺の防除 附としても利用可能な化合物である。

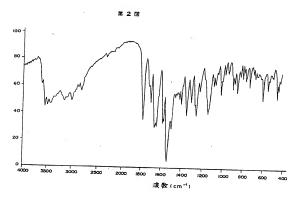
4.図面の簡単な説明

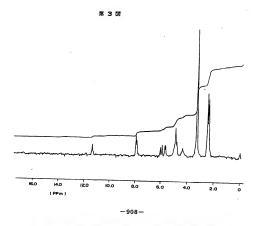
新1回、無2回、第3回および第4回はそれぞれビタミンB2億ラクトンのUVスペクトル、IRスペクトル、IH-NMR スペクトルおよび¹³C-NMR スペクトルである。

特許出版人 白水化学工製株式会社 代 趣 人 智 山 延 終か 2.4



-907-

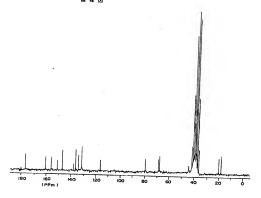




Copied from 10522210 on 01/12/2007



持開平1-132586(5)



Paga 637 33-Carbohydrates

10% Pd/C in MgOH and then reacted with 4.4 dimethospringin chorder to give 2—decorporations described. For CHCHCOOME (MNCHE) and the CHCOOME (MNCHE) and the CHCHCOOME (MNCHE) and the CHCHCOOME (MNCHE)

onle of vinnel 2 is add and DCC in BuODI win attreed 1 h at 55° in the Act to age 75° I. I was try may 24 fe-fix 5° rich by varying interaction condition or using Hi-501, instead of DCC. 5 rich by varying 112 5855; Preparation of grievales and distance, Kimara, Missako for resembart of phacoma. Manicka, Massakou, Kimara, Missakou, Sanayine California, Manicka, Massakou, Kimara, Missakou, Sanayine California, Technique California, Cali

OH. RR. Ri = H or RiBs = band, Ri. Rs = RCO_CHRs. RCO_CHRs. G. R. R. = straight chain or branched Cu-s altyl. Cu-s cyclashly. Ro = B, traight chain or branched Cu-s altyl. Cu-s cyclashly. Ro = B, traight chain or branched Cu-s altyl. Cu-s cyclashly. Ro = B, traight chain or branched Cu-s altyl. Cu-s cyclashly. Ro = B, traight chain or branched Cu-s altyl. Cu-s cyclashly arryl and its sists which show good activity for lowering this introcoular pressure of great and cut-s cut-

useful as radiosensitizers, as prepd. by condensation of silvlated uracil derivs. (III nticancer agents, and antiviral agents, are f D-glucal derivs. (II; R3 = acyl) with or IV) followed optionally by acylation. of uracil with MeC(OSiMs):NSiMs2 was Vol. 112, 1990

dissolved on McCN, and in Conceipt-reglucal was added followed by the conceipt of the control of

36390

NN₂ R = H, F C, Rr. indo, CR₂ Me, Et, Bu, McCH, recopyoned, CR(c)H, CR(c)H